

Stabile Xylometazolin- und Oxymetazolinlösung

Die vorliegende Erfindung betrifft eine biologisch und chemisch stabile Xylometazolin- und/oder Oxymetazolinlösung mit Glycerol und/oder Sorbitol als Adjuvans.

5

Hintergrund der Erfindung

Xylometazolin [2- (4-tert. Butyl-2,6-dimethylbenzyl)-4,5-dihydro-1-*H*-imidazol] ist, wie Oxymetazolin [6-tert-Butyl-3-(4,5-dihydro-1-*H*-imidzol-2-ylmethyl)-2,4-dimethylphenol], ein Vasokonstriktor aus der Klasse der Imidazol-Wirkstoffe. Beide können als Rhinologikum verwendet werden. Bei Verwendung als Rhinologikum werden diese Substanzen in Form einer wässrigen Lösung mit Hilfe einer Nasenspray-Pumpe appliziert. Da bekannt ist, daß die freien Basen Xylometazolin und Oxymetazolin für pharmazeutische Zwecke in wässriger Lösung nur wenig hydrolysestabil sind, wird der Wirkstoff in der Regel nur in Form eines Salzes, insbesondere des Hydrochlorids eingesetzt.

15

Sprayfähige Rhinologika mit Xylometazolin bzw. Oxymetazolin, in denen der Wirkstoff nicht als Hydrochlorid vorliegt, offenbart die WO 88/00473. Gemäß dieser Patentschrift kann Xylometazolin als freie Base wasserfrei zusammen mit einem ätherischen Öl in einem Triglycerid ohne weiteren Stabilisator formuliert werden.

20

Rhinologischen Lösungen mit Xylometazolin- und Oxymetazolinhydrochlorid werden Konservierungsmittel beigemischt. Diese verhindern eine Kontamination mit Bakterien und anderen Mikroorganismen während der Lagerung und Benutzung der Lösung. Konservierungsmittel sind insbesondere dann notwendig, wenn diese Formulierungen weitere Bestandteile enthalten, die ein Wachstum von Mikroorganismen fördern. Solche Bestandteile können beispielsweise Puffer auf Basis von Zitronensäure, Milchsäure, Propionsäure usw., Adjuvantien oder andere Verbindungen sein. Bei den Adjuvantien, die in Formulierungen mit Xylometazolin bzw. Oxymetazolin eingesetzt werden, handelt es sich in der Regel um Polyvinylpyrrolidon, Polysorbate, verschiedene Cellulosederivate und/oder Polyalkohole, wie Glycerol und Sorbitol. Besonders von wässrigen Lösungen mit niedrig dosiertem Sorbitol und/oder Glycerol ist bekannt, daß sie einen sehr guten Nährboden für Mikroorganismen bilden [M. Barr, L.F. Tice, *Journal of the American Pharmaceutical Association, Scientific Edition*, 46 (4), 1957, 217-218]. Daher müssen insbesondere pharmazeutischen Lösungen, die Glycerol oder Sorbitol enthalten, Konservierungsstoffe zugesetzt werden [M. Barr, L.F. Tice,

Journal of the American Pharmaceutical Association, Scientific Edition, 46 (4), 1957, 221-222]. Zu den von den Autoren untersuchten Konservierungsmittel gehören Natriumbenzoat, Benzoessäure, Methylparaben, Ethylparaben, Propylparaben, Butylparaben, Cetylpyridiniumchlorid, Benzethoniumchlorid, Natriumdehydroacetat, Saligenin, Sorbinsäure, Benzalkoniumchlorid u.a..

In diesem Zusammenhang erwähnenswert ist, daß in der Literatur für wäßrige Lösungen mit einem hohen Anteil an Glycerol und Sorbitol ein Umschlagen des das Wachstum von Mikroorganismen begünstigenden Effekts in das Gegenteil diskutiert wird [H.P.Fiedler, *Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete*, Editio Cantor Verlag, 4. Auflage, S. 1424]. Nach M. Barr und L.F. Tice tritt dieser inhibitive Effekt von höher konzentrierten Glycerol- bzw. Sorbitol-Lösungen u.a. in Abhängigkeit des pH-Werts der Lösung und der biologischen Spezies auf. So beobachten die Autoren, daß der inhibitive Effekt von Glycerol für die empfindlichste Spezies *Pseudomonas aeruginosa* bei einem pH-Wert von 7,4 erst ab 30 Gew.% auftritt [M. Barr, L.F. Tice, *Journal of the American Pharmaceutical Association, Scientific Edition*, 46 (4), 1957, 217-218], bei einem mit HCl und NaOH eingestelltem pH-Wert von 5,6 ab 25 Gew.% [M. Barr, L.F. Tice, *Journal of the American Pharmaceutical Association, Scientific Edition*, 46 (4), 1957, 219-221]. Für Sorbitol sind die Werte im Neutralen identisch, unter den sauren Bedingungen dagegen werden 40 Gew.% benötigt, um den inhibtiven Effekt auf *P. aeruginosa* auszulösen. [M. Barr, L.F. Tice, *Journal of the American Pharmaceutical Association, Scientific Edition*, 46 (4), 1957, 221-222]. Diese Beobachtungen für Glycerol werden von anderen Autoren in ähnlicher Weise unterstützt [E. Mariani, C.J. Libbey, W. Litsky, *Development in industrial Microbiology* 14 1973, 356-360]. In rhinologischen Lösungen liegt die Menge an Sorbitol bzw. Glycerol stets unterhalb dieser antimikrobiell wirksamen Menge, also in dem Bereich, der das Wachstum von Mikroorganismen fördern kann.

Konservierungsmittel haben jedoch verschiedene Nachteile, insbesondere in Rhinologika. Sie können nicht nur die Abwehrmechanismen der Nasenschleimhaut, die Phagozytose, Chemotaxis und das mukoziliäre Transportsystem schädigen, sondern auch Zellschädigungen, allergische Reaktionen und sonstige Reizungen verursachen. Auf der anderen Seite muß bei Formulierungen, bei denen Konservierungsmittel weggelassen werden, mit erheblicher mikrobiologischer Kontamination während der Lagerung oder Benutzung gerechnet werden,

insbesondere wenn die Formulierung weitere Bestandteile enthält, die das Wachstum von Mikroorganismen fördern.

Beschreibung der Erfindung

- 5 Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht darin, eine isotonische Lösungsformulierung mit einem Imidazol-Wirkstoff zu schaffen, die die aus dem Stand der Technik bekannten Nachteile überwindet.

- Es ist auch eine Aufgabe der Erfindung, eine isotonische Lösungen mit einem Imidazol-
10 Wirkstoff als Rhinologikum zu formulieren, die nur einen minimalen Anteil an weiteren Zusatzstoffen enthält, um eine Reizung der Nasenschleimhaut maximal zu reduzieren.

- Es ist eine weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein Rhinologikum mit einem Imidazol-Wirkstoff und einem Polyalkohol als Adjuvans zu formulieren, wobei die
15 resultierende Lösung keine oder nahezu keine weiteren Substanzen enthält, die das Wachstum von Mikroorganismen fördert.

- An dieser Stelle sei angemerkt, daß im Kontext mit dieser Erfindung nicht zwischen „bakteriostatisch und bakterizid“ u.ä. unterschieden wird. Statt dessen werden diese Effekte
20 unter Begriffen wie „keinen geeigneten Nährboden für Mikroorganismen“, „ein das Wachstum von Mikroorganismen negativ beeinflussende Effekt“ oder „antibakterielle Wirkung/Effekt“, „keine Anfälligkeit gegenüber mikrobieller Kontamination“ etc. ohne nähere Differenzierung subsumiert.

- 25 Überraschend wurde nun gefunden, daß mit anorganischen Puffern neutrale bis schwach sauer gepufferte isotonische Lösungen mit einem oder beiden der beiden Imidazol-Wirkstoffe Xylometazolin- und/oder Oxymetazolinhydrochlorid, die Sorbitol und/oder Glycerol mit einem Anteil von weniger als 10 Gew.% enthalten, keinen geeigneten Nährboden für Mikroorganismen bilden, sondern das Wachstum von Mikroorganismen sogar negativ
30 beeinflussen.

Die vorliegende Erfindung löst die ihr gestellte Aufgabe dadurch, daß eine stabile Lösungsformulierung mit Xylometazolin und/oder Oxymetazolin als Wirkstoff geschaffen wird, die den Wirkstoff, ein für die nasale Applikation pharmazeutisch akzeptables

Lösungsmittel wie Wasser, ein Adjuvans aus der Gruppe Sorbitol und/oder Glycerol und einen anorganischen pH-Puffer enthält.

Die Formulierung ist isotonisch eingestellt.

5

Ein Vorteil der erfindungsgemäße Formulierung besteht darin, daß auf die Verwendung von herkömmlichen Konservierungsstoffen, wie beispielsweise Benzalkoniumchlorid, Chlorhexidin Gluconat, Benzylalkohol, Dinatriumethyldiamintetraacetat oder Thimerisol verzichtet werden kann.

10

Dabei ist entscheidend, daß die Formulierung dennoch derart ist, daß sie keine Kontamination mit Mikroorganismen fördert, die zu einer Anhäufung von Mikroorganismen der Formulierung während der Lagerzeit oder Applikationszeit über ein pharmazeutisch vertretbares Maß führt.

15

Dadurch, daß in der Formulierung auf die besagten Konservierungsmittel verzichtet werden kann, werden die aus dem Stand der Technik mit der Verwendung von Konservierungsmittel in rhinologischen Formulierungen bekannten Schwierigkeiten überwunden.

20

Isotonische Lösungen mit Xylometazolin und/oder Oxymetazolin als Wirkstoff, Sorbitol und/oder Glycerol, den zum Einstellen der Isotonie notwendigen Substanzen und einem anorganischen Puffer, die ansonsten keinen weiteren Zusatzstoffe beinhalten und dennoch gegen Kontamination durch Mikroorganismen in einem pharmazeutisch nicht mehr vertretbaren Maß gefeit sind, sind nicht bekannt.

25

Die Konzentration des Xylometazolin und/oder Oxymetazolin, bzw. deren Hydrochloride, liegt für jeden dieser Wirkstoffe in dem für ihn eigenen für die nasale Applikation geeigneten Bereich, bevorzugt in einer Konzentration zwischen 0,01 und 1,0 Gew.%, besonders bevorzugt zwischen 0,01 und 0,5 Gew.% und ganz besonders bevorzugt zwischen 0,05 und 0,1 Gew.%.

30

Als Lösungsmittel können alle für die nasale Applikation pharmazeutisch akzeptablen Lösungsmittel, wie Wasser oder ein Ethanol-Wasser-Gemisch eingesetzt werden. Bevorzugtes Lösungsmittel ist Wasser.

5

10

15

25

30

nachgewiesen werden kann, als auch dann, wenn die oligodynamische Substanz auch nach Lagerung und Gebrauch in einer solchen Sprayvorrichtung nicht nachgewiesen werden kann.

5 Daher betrifft die Erfindung auch solche Xylometazolin und/oder Oxymetazolin-haltigen Lösungen der oben beschriebenen Art die zusätzlich eine oligodynamisch wirkende Substanz wie Silber in pharmazeutisch akzeptablen Mengen beinhalten. Derartige Formulierungen sind nicht bekannt.

10 Die Formulierung enthält neben dem Wirkstoff, dem oben beschriebenen Adjuvans und anorganischen Puffer keine weiteren organischen Zusatzstoffe, insbesondere nicht solche wie beispielsweise Zitronensäure, andere organische Säuren oder deren Salze.

Die beschriebene Formulierung eignen sich zur Verwendung als Rhinologikum.

15 Beispiele

Im Folgenden soll die Erfindung anhand einiger Untersuchungen zur biologischen Stabilität näher erläutert werden.

20 Untersuchungen zur biologischen Stabilität werden in Anlehnung an die Prüfung auf ausreichende Konservierung (EuAB 1997, 5.1.3) durchgeführt. Dabei werden 990 µl jeder der zu untersuchenden Formulierung gemäß den Vorschriften des EuAB 1997 mit 10 µl einer Keimlösung, die einer Menge von ca. 10^5 bis 10^6 koloniebildenden Einheiten (KBE bzw. CFU) ml⁻¹ entspricht, geimpft. Die so erhaltene Lösung wird 14 Tage bei Zimmertemperatur gelagert und über den gesamten Zeitraum wird zu bestimmten Zeiten die
25 Keimzahlveränderung bestimmt.

Die Impfkeimlösung wird aus 18 bis 24 Stunden (bei Bakterien) bzw. einige Tage (bei Pilzen) alte Kulturen in physiologischer Kochsalzlösung gewonnen.

30 Als Testorganismen werden E. coli ATCC 8739, Ps. aeruginosa ATCC 9027, St. aureus ATCC 6538P eingesetzt.

Die Keimzahlbestimmung erfolgt, indem zu den Zeitpunkten $t = 0$ h, 6 h, 24 h, 7d und 14d jeweils 50 μ l Probe entnommen werden. Daraus wird eine Verdünnungsreihe in physiologischer Kochsalzlösung hergestellt. Die Verdünnungen werden auf Agarplatten aufgetragen, so daß nach geeigneter Inkubation die Vitalkeimzahl ermittelt werden kann.

5

Für jede der zu untersuchenden Formulierungen wird parallel eine zweite Untersuchung durchgeführt, die von der oben beschriebenen dadurch abweicht, daß in die mit den Keimen geimpfte Testlösung (1 ml) ein Silberfaden eingetaucht wird.

10 Beispiel 1:

Untersuchung der folgenden 0,05 Gew.-%igen Xylometazolinlösung mit einem pH-Wert von 6,0 auf biologische Stabilität:

$$\text{mg} / 10 \text{ ml} = 10150 \text{ mg}$$

15

(01) Xylometazolin Hydrochlorid	5,0
(02) Sorbitol	400,0
(03) Mononatriumdihydrogenphosphat-Dihydrat	40,0
(04) Dinatriummonohydrogenphosphat-Dihydrat	6,5
(05) Wasser, gereinigt	9698,5

20

Gegebenenfalls wird der pH-Wert durch Zugabe von 1N Salzsäure und/oder 1N Natronlauge korrigiert.

25

Die Ergebnisse zeigen, daß die Formulierung für keinen der beschriebenen Testorganismen einen geeigneten Nährboden zum Wachsen darstellt, sondern die Menge der Mikroorganismen gegenüber dem Inoculum deutlich abnimmt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengefaßt, die das Wachstum von Mikroorganismen in isotonischen Formulierungen mit 0,05 Gew.-% Xylometazolin zeigt. Unter der Rubrik Xylometazolin finden sich die

30

Ergebnisse für die untersuchte Lösung ohne Silberfaden, in der Rubrik Xylometazolin + Silber finden sich die Ergebnisse für die Lösungen mit Silberfaden.

Tabelle 1: Wachstum von Mikroorganismen in isotonischen Formulierungen mit 0.05 Gew.% Xylometazolin*

* Vitalzählung, ausgedrückt als Logarithmus der Differenz der Vitalzählung zwischen Probe und Inoculum N(0).

Tab. 1a: Test Organismus:

E. coli ATCC 8739

Zeit	Xylometazolin	Xylometazolin + Silber
0 h	0	0
6 h	-0.95	-0.44
24 h	-2.70	-2.30
7 d	-0.29	< -4.26
14 d	-1.96	< -4.26
N(0)	5.85	5.56

Tab. 1b: Test Organismus:

Ps. aeruginosa ATCC 9027

Zeit	Xylometazolin	Xylometazolin + Silber
0 h	0	0
6 h	-1.25	-0.44
24 h	-2.70	-2.30
7 d	-0.29	< -4.26
14 d	-1.96	< -4.26
N(0)	5.85	5.56

Tab. 1c: Test Organismus:

St. aureus ATCC 6539P

Zeit	Xylometazolin	Xylometazolin + Silber
0 h	0	0
6 h	-0.23	-0.13
24 h	-0.30	-2.64
7 d	-2.76	< -4.55
14 d	-3.91	< -4.55
N(0)	6.40	5.85

Beispiel 2:

Untersuchung der folgenden 0,05 Gew.-%igen Xylometazolinlösung mit einem pH-Wert von 6,0 auf biologische Stabilität:

5

mg / 10 ml = 10150 mg

	(01) Xylometazolin Hydrochlorid	10,0
	(02) Sorbitol	400,0
10	(03) Mononatriumdihydrogenphosphat-Dihydrat	39,5
	(04) Dinatriummonohydrogenphosphat-Dihydrat	6,6
	(05) Wasser, gereinigt	9693,9

15 Gegebenenfalls wird der pH-Wert durch Zugabe von 1N Salzsäure und/oder 1N Natronlauge korrigiert,

20 Die Ergebnisse zeigen, daß die Formulierung für keinen der beschriebenen Testorganismen einen geeigneten Nährboden zum Wachsen darstellt, sondern die Menge der Mikroorganismen gegenüber dem Inoculum deutlich abnimmt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 zusammengefaßt, die das Wachstum von Mikroorganismen in isotonischen Formulierungen mit 0,1 Gew.% Xylometazolin zeigt. Unter der Rubrik Xylometazolin finden sich die Ergebnisse für die untersuchte Lösung ohne Silberfaden, in der Rubrik Xylometazolin + Silber finden sich die Ergebnisse für die Lösungen mit Silberfaden.

Tabelle 2: Wachstum von Mikroorganismen in isotonischen Formulierungen mit 0.1 Gew.% Xylometazolin*

- 5 * Vitalzählung, ausgedrückt als Logarithmus der Differenz der Vitalzählung zwischen Probe und Inoculum N(0).

Tab. 2a: Test Organismus:

E. coli ATCC 8739

Zeit	Xylometazolin	Xylometazolin + Silber
0 h	0	0
6 h	-1,84	-2,83
24 h	-3,58	-4,40
7 d	< -4,12	< -4,40
14 d	< -4,12	< -4,40
N(0)	5,48	5,70

Tab. 2b: Test Organismus:

Ps. aeruginosa ATCC 9027

Zeit	Xylometazolin	Xylometazolin + Silber
0 h	0	0
6 h	-1,78	< -4,30
24 h	-2,70	< -4,30
7 d	< -4,34	< -4,30
14 d	< -4,34	< -4,30
N(0)	5,64	5,60

Tab. 2c: Test Organismus:

St. aureus ATCC 6539P

Zeit	Xylometazolin	Xylometazolin + Silber
0 h	0	0
6 h	-0,34	-3,27
24 h	-1,03	-4,73
7 d	< -4,21	< -4,73
14 d	< -4,21	< -4,73
N(0)	5,51	6,03

11

Patentansprüche

1. Stabile Lösungsformulierung bestehend aus Xylometazolinhydrochlorid und/oder Oxymetazolinhydrochlorid als Wirkstoff, einem pharmakologisch für die nasale Applikation verträglichen Lösungsmittel, einem Adjuvans aus der Gruppe Sorbitol und/oder Glycerol und einem anorganischen pH-Puffer.
2. Formulierung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff in einer Konzentration zwischen 0,01 und 1,0 Gew.%, bevorzugt zwischen 0,01 und 0,5 Gew.% und ganz besonders bevorzugt zwischen 0,05 und 0,1 Gew.% vorliegt.
3. Formulierung nach einem der Ansprüche 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Lösungsmittel Wasser ist.
4. Formulierung nach einem der Ansprüche 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Lösungsmittel ein Ethanol-Wasser-Gemisch ist.
5. Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Anteil des Adjuvans an der Lösung 1 bis 10 Gew.%, bevorzugt 2 bis 6 Gew.% beträgt.
6. Formulierung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß das Adjuvans 3,5 bis 4,5 Gew.%, bevorzugt 4,0 Gew.%, Sorbitol ist.
7. Formulierung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß das Adjuvans 2,0 bis 2,8 Gew.%, bevorzugt 2,4 Gew.%, Glycerol ist.
8. Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Lösung einen Natrium- und/oder Kalium-Phosphatpuffer oder einen Natrium- und/oder Kalium-boratpuffer enthält.
9. Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Lösung einen Mononatriumdihydrogen-dinatriummonohydrogen-Phosphatpuffer und/oder Monokaliumdihydrogen-dikaliummonohydrogen-Phosphatpuffer enthält.

10. Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß in der Lösung ein pH-Wert von 5,0-6,8, bevorzugt 5,5-6,8, ganz besonders bevorzugt von 5,8 bis 6,0 eingestellt ist.
- 5 11. Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Formulierung eine oligodynamisch wirkende Substanz enthält.
12. Formulierung nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß die oligodynamische Substanz Silber ist oder Silberionen sind.
- 10 13. Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Formulierung nur Xylometazolinhydrochlorid als Wirkstoff enthält.
- 15 14. Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Formulierung nur Oxymetazolinhydrochlorid als Wirkstoff enthält.
15. Verwendung einer Formulierung nach Anspruch 1 bis 14 zusammen mit einem Inhalator mit silberhaltigen Elementen im Bereich zwischen Wirkstoffreservoir und Sprühkopf.
- 20 16. Verwendung der Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 13 als Rhinologikum.

13

Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft eine biologisch und chemisch stabile Xylometazolin- und/oder Oxymetazolinlösung mit Glycerol und/oder Sorbitol als Adjuvans.

5

6132 774377